Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Schulemann.

Die Wirkungsweise von Kaliumchlorat unter normalen und sauren Stoffwechselbedingungen bei der weißen Maus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt am 19. Juni 1939

von

Fritz Metternich

aus Bonn.

HEINRICH TRAPP, BONN, STIFTSGASSE 11.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Schulemann.

Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546404_0030

Wie aus den Literaturberichten der letzten Jahre hervorgeht, haben die Vergiftungsfälle nach oraler Gabe von Kaliumchlorat an Häufigkeit erheblich zugenommen. In dem Lehrbuch der Toxikologie von Witthaus (1) wird über 143 Vergiftungsfälle mit Kali chloricum berichtet, von denen 114 einen tödlichen Ausgang nahmen. Gleichfalls zeigen Zusammenstellungen von Marchand (2) und v. Mering (3), daß in der Mehrzahl die Fälle nach Einnahme von Kaliumchlorat tödlich wirken.

Trotz ausführlicher Berichte von klinischer Seite und von experimentellen Beobachtungen über die Wirkungsweise des Salzes hat sich insbesondere über die toxikologische Wirkung des Kaliumchlorates noch keine einheitliche Anschauung feststellen lassen. Wenn ferner die Literaturangaben über die tödliche Dosis des Salzes von 4—5 g (Wagner) (4) über 10—15 bis 15—30 g (Lewin) (4) schwanken und wenn Fälle beobachtet sind, in denen diese Dosen nicht zur tödlichen Vergiftung führten, so spielen auscheinend in jedem Falle besondere Bedingungen mit, von denen der glückliche oder letale Ausgang der Vergiftung abhängt.

Aus experimentellen Beobachtungen bei Tierversuchen geht hervor, daß hier die Methämoglobin erzeugenden Dosen von Kali chloricum noch weit größeren Schwankungen unterliegen als beim Menschen. Läßt sie sich beim Hund (Marchand) (2) und Kate (Moeller-Bornstein) (5) mit 2—4 g pro 1 kg Körperwicht festlegen, so beträgt die tödliche Kosis für Kaninchen das Acht- bis Zehnfache (Stockvis) (6), (Nickel) (7).

Die Gründe für die wechselnde Wirkungsintensität des chlorsauren Kaliums liegen neben seinen chemischen bezw. physikalisch-chemischen Eigenschaften in der Art der Darreichung. In 100 Teilen Wasser von 15° C lösen sich 5,35 g, von 20° C 7,22 g und von 30° C 9,26 g $KClO_3$. Für die Schnelligkeit der Resorption und der Ausscheidung des Salzes ist der Füllungs-

zustand des Magens und die Funktion der Niere von entscheidender Bedeutung. Die Tatsache der schnelleren und deutlichen Wirkung von Kali chloricum bei Fleischfressern mit saurer, die fast völlige Wirkungslosigkeit bei Pflanzenfressern mit überwiegender alkalischer Stoffwechsellage läßt die Vermutung aufkommen, daß die Wirkungsweise des Kaliumchlorates auch von einer bestimmten Stoffwechsellage des Organismus abhängig ist. Diese Anschauung wird noch durch Versuche von v. Mering (3) und Meyer (8) gestützt, die eine schnellere und stärkere Wirkung des Kali chloricum auf Erythrocyten im vitro im Kohlesäure durchströmten Blute nachweisen konnten. Nach Versuchen des letzteren zeigt sich, daß die Reduktion des Chlorations zu Chlor und die damit verbundene Aufoxydierung des zweiwertigen zum dreiwertigen Eisen im Hämoglobinmolekül einer echten Katalyse gleichzusetzen ist, d. h. daß die Reaktionsgeschwindigkeit jederzeit von dem p_H-Gehalt des Systems abhängig ist. Auch rein chemisch betrachtet besitzt das Kali chloricum in neutraler und alkalischer Wirkung keine Oxydationswirkung (Moeller) (9), (Leschke) (10), während es in angesäuerten Lösungen seine oxydierende Wirkung entfaltet.

Nach klinischen und experimentellen Beobachtungen ist das Kaliumchlorat ein starkes Blutgift. Es wirkt speziell schädigend auf die roten Blutkörperchen und den Blutfarbstoff. Zahlreiche Untersuchungen über die Wirkungsweise von Kali chloricum auf die Erythrocyten zeigen, daß nach „Gerbung“ und Zerfall der roten Blutelemente das ausgelaugte Hämoglobin zu Methämoglobin umgewandelt wird (Marchand) (2), (Nickel) (7), (Jacobi) (11). Nach Einwirkung von Kaliumchlorat auf das Blut werden die roten Blutkörperchen blasser, ballen sich zusammen und nehmen Stechapfelform an. Es treten Ausstülpungen auf, die einreißen, von der Blutzelle bleiben nur noch Fetzen übrig und das Hämoglobin wird dann in Met. Hgb umgewandelt.

Während das Oxyhämoglobin durch Addition von 0_2 entsteht, also eine lockere Additionsverbindung darstellt, ist das Met. Hgb. im Gegensatz hierzu ein Oxydationsprodukt des

Hämoglobins. Das zweiwertige Eisen im Hämoglobin ist im Met. Hgb. dreiwertig. Es bindet den Sauerstoff mit einer Valenz fest, ist sauerstoff-ärmer als 0_2—Hgb. und gibt seinen Sauerstoff nicht leicht wieder ab (Heilmeyer) (12). An eine Met. Hgb.-Bildung muß gedacht werden, wenn das Blut nach Zusatz einer oxydierenden Substanz oder nach ihrer Verabreichung eine braune Verfärbung zeigt (Marchand) (2), (Rieß) (13). Der sichere Nachweis wird auf spektroskopischem und chemischem Wege erbracht: spektroskopisch zeigt in saurem bezw. neutralem Milieu das Met. Hgb. einen Streifen im Rot, in alkalischer Lösung besitzt es die Streifen des Oxyhämoglobins, dazu einen Vorschlagsschatten (Heilmeyer) (12). Chemisch kann es aus der Differenz der CO-Bindung vor und nach der Behandlung mit Hydrosulfit ermittelt werden (van Slyke) (14).

Bei der Verabreichung einer wässerigen Kaliumchloratlösung kommt es in ganz akuten Fällen infolge der Met. Hgb.-Bildung zu einer inneren Erstickung unter Zyanose. In subakuten Vergiftungsfällen entstehen Blutungen, Durchfälle, Erbrechen schwarzbrauner Massen und alle Folgen des Zerfalles der durch die Met. Hgb.-Bildung veränderten Blutkörperchen. In diesen Fällen können die Funktionsstörungen der Niere das Hauptsymptom der Vergiftung bilden. Der spärliche Urin nimmt eine rotbraune bis schwarze Färbung durch den Met. Hgb.- und Hämatingehalt an und enthält Eiweiß und Reste von Erythrocyten, entweder als amorphe Brocken oder in Form brauner Zylinder. Die Verstopfung der Nierenkanälchen und Schwellung des Epithels hindern schließlich vollkommen die Passage des Urins, und der Tod erfolgt unter urämischen Erscheinungen. Die Trümmer der Erythrocyten werden an den normalen Stätten der Zerstörung von roten Blutkörperchen in Leber und Milz verarbeitet. Es kommt zu Schwellung dieser Organe, zu Ikterus, Herzschwäche und leichter Atemnot.

Diese angeführten Symptome finden sich nach oraler Verabreichung einer wässerigen Kaliumchloratlösung beim Menschen und gewissen Tierarten, den Fleischfressern, während sie — wie schon erwähnt — bei Pflanzenfressern und Nagern nicht oder

nur in geringem Maße auftreten. Die Annahme, die Wirkungsweise von Kali chloricum stehe mit der jeweiligen Stoffwechsellage des Organismus in Verbindung, veranlaßte, diese Vorbedingungen in vorliegender Arbeit an der weißen Maus zu untersuchen. Nach den Vitro-Versuchen ven Meyer (8), der unter anderem den Einfluß von Wasserstoffionenkonzentration und Temperatur auf die Reduktion des $KClO_3$ untersuchte, sollte die Wirkung des Salzes unter sauren Stoffwechselbedingungen des lebenden Organismus untersucht werden. Auf diese Weise könnte vielleicht die Tatsache erklärt werden, daß die tödlichen Dosen des Kaliumchlorates auch beim Menschen große Schwankungen aufweisen.

In den folgenden Versuchen wurde eine 5%ige wässerige Lösung des Salzes verwandt. Über höhere Konzentrationsmöglichkeiten vergl. S. 2. Dabei besteht die Gefahr, daß Kali chloricum durch die Abkühlung bei der Verfütterung in der Schlundsonde auskristallisiert, — ein Vorgang, der sehr rasch verläuft — sodaß dann eine exakte Dosierung unmöglich wird.

Den weißen Mäusen wurde die wässerige Lösung von Kaliumchlorat mit der starren Sonde nach dem von Behrens (15) angegebenem Verfahren oral gegeben. Behrens zeigte an Hand von Skizzen und Röntgenbildern die Ausführung der Sondierung. Er konnte nachweisen, daß die Mäuse wiederholtes Sondieren gut vertragen. Ich konnte dies durch meine Versuche aufs Neue bestätigen. So wurde eine Maus innerhalb von zwei Stunden zehnmal sondiert, ohne daß sie eine Schädigung zeigte.

Die Mäuse erhielten Milch, Körner, Möhren und Rüben als Futter. Drei Stunden vor dem Versuch blieben die Tiere ohne Nahrung, um eine möglichst gute Resorption zu erreichen.

Nachstehende Aufzeichnungen zeigen, daß die Mäuse bei dieser Nahrung keinerlei Schädigung nach Kali chloricum-Gaben bis 7 g pro 1 kg Körpergewicht zeigen. Die normal ernährte Maus scheint demnach — wie Stockvis (6) bei Meerschweinchen annahm — über Mittel zu verfügen, die den schädigenden Einfluß von Kaliumchlorat beim Durchgang durch die Blutbahn aufheben. Kali chloricum erscheint unversehrt im Harn und

kann in ihm nach folgender Methode nachgewiesen werden. Man säuert den Urin mit H_2SO_4 an, gibt schwefelsaures Indigo bis zur mittelblauen Färbung und fügt noch einige Tropfen schwefelige Säure hinzu. Bei Anwesenheit von Kaliumchlorat verschwindet die blaue Farbe (Fehling) (16).

Wiederholt wurde den mit Kaliumchlorat vorbehandelten Mäusen Blut aus dem Schwanz entnommen und spektroskopisch auf Met.Hgb. untersucht. Die Befunde waren stets negativ. Auch wurde das Blut dieser Tiere mit physiologischer Kochsalzlösung vermischt und mit Blutlösungen gesunder Tiere als Kontrolle in den Brutschrank gestellt und halbstündlich auf Met.Hgb. untersucht. Bis zu drei Stunden konnte kein Met.Hgb. nachgewiesen werden. Länger wurden die Blutlösungen im Brutschrank nicht gelassen, da in längerstehenden Blutaufschwemmungen bei dieser Temperatur auch ohne Wirkung von Kaliumchlorat Met. Hgb. gebildet werden kann. (Heilmeyer) (12). In derselben Weise wurde mit dem Blute getöteter Tiere verfahren. Weder direkt, noch nach dreistündigem Stehen im Brutschrank ließ sich Met.Hgb. nachweisen. Neben den Blutuntersuchungen wurden histologisch die Organe untersucht, in denen vorzugsweise Abbauprodukte — in unserem Falle Met.Hgb., Erythrocytentrümmer — abgelagert werden, so Leber, Milz, Niere und Knochenmark. Die mikroskopischen Untersuchungen ergaben in unseren Fällen völlig normale Befunde.

2 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus. *)

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung	
1	18	0.72	nein	nein	keine	Symptome
2	17	0.63	„	„	„	„
3	18	0.72	„	„	„	„
4	18	0.72	„	„	„	„
5	18	0.72	„	„	„	„

*) stets männliche Tiere verwendet.

Protokoll: Die Flüssigkeitsmenge wurde den Tieren auf einmal oral gegeben. Die Mäuse vertrugen die Sondierung gut und zeigten keinerlei Symptome. Im Blute konnte kein Met. Hgb. nachgewiesen werden. Der Urin war frei von pathologischen Bestandteilen.

4 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus.

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung
6	18	1.44	nein	nein	keine Symptome
7	17	1.36	„	„	„ „
8	17	1.36	„	„	„ „
9	18	1.44	„	„	„ „
10	18	1.44	„	„	„ „

Protokoll: Die wässerigen Lösungen wurden in zwei gleichen Teilen im Abstand von drei Stunden den Tieren oral verabreicht. Im Urin wurde am folgenden Tage nach dem Versuch Kali chloricum nachgewiesen. Der spektroskopische Nachweis von Met.Hgb. im Blute war negativ. Desgleichen waren die wiederholten Untersuchungen des Harns auf Met.Hgb. ohne Befund, auch fehlten pathologische Bestandteile. Maus Nr. 10 wurde nach 48 Stunden getötet und die Organe histologisch untersucht. Der Befund war normal, die anderen Tiere lebten noch nach 8 Tagen.

6 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus.

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Med. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung
11	18	2.16	nein	nein	keine Symptome
12	18	2.16	„	„	„ „
13	17	2.04	„	„	„ „
14	17	2.04	„	„	„ „
15	18	2.16	„	„	„ „

Protokoll: Die wässerige 5%ige Lösung wurde in drei gleichen Dosen im Abstand von drei Stunden den Mäusen oral gegeben. Im Urin konnte zwei Tage hindurch Kali chloricum nachgewiesen werden, pathologische Bestandteile fehlten. Wiederholte spektroskopische Untersuchungen von Blut aller Tiere, wie auch der Blutaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung, zeigten kein Met.Hgb. Maus Nr. 15 wurde am zweiten Tage getötet und das Blut sofort auf Met.Hgb. untersucht. Es ließ sich weder sofort noch nach dreistündigem Stehen im Brutschrank Met.Hgb. nachweisen. Leber, Milz, Niere und Knochenmark des getöteten Tieres zeigten im histologischen Bilde normale Befunde. Bei den anderen Tieren waren während einer Beobachtungszeit von acht Tagen keinerlei Symptome festzustellen.

7 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung
16	18	2.52	nein	nein	keine Symptome
17	18	2.52	„	„	„ „
18	18	2.52	„	„	„ „
19	17	2.38	„	„	„ „
20	17	2.38	„	„	„ „

Protokoll: Einteilung und Eingabe wie vorher. Die verschiedenen Untersuchungen auf Met.Hgb. waren negativ. Maus Nr. 20 wurde nach zwei Stunden getötet. Im Blut konnte kein Met.Hgb. nachgewiesen werden. Die histologischen Untersuchungen von Milz, Leber, Niere und Knochenmark zeigten normale Befunde. Alle übrigen Tiere wurden bis zum achten Tage beobachtet. Sie zeigten keine Symptome, waren munter und nahmen an Gewicht zu.

Neben den Untersuchungen des Blutes auf Met.Hgb. wurden auch die morphologischen Bestandteile, insbesondere die Erythrocyten, auf Gestalt und Aussehen im gefärbten Ausstrich

untersucht. Die Ausstriche wurden von Blut aus dem Schwanze lebender Tiere sowie von Blut aus dem Herzen eben getöteter Tiere angefertigt. Alle Blutausstriche zeigten normale Bilder, die roten Blutkörperchen hatten ihre normale Farbe, waren alle einheitlich gestaltet und besaßen keinerlei Ausstülpungen, auch Blutkörperchenfetzen wurden nicht beobachtet. Neben diesen Ausstrichen wurde auch das Blut in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, und in der Zählkammer die Erythrocyten hinsichtlich ihrer Farbe und Gestalt betrachtet. Auch bei dieser Untersuchungsmethode konnten nur normale Bilder ermittelt werden.

Nachdem bei den vorhergehenden Versuchen selbst nach hohen Kaliumchloratdosen die Met.Hgb.-Bildung und auch eine Alteration der Erythrocyten ausgeblieben waren, wurde versucht, durch eine Änderung der Stoffwechsellage die Kaliumchloratwirkung zu verstärken. Nach Modellversuchen von v. Mering (3) und Meyer (8) in vitro war anzunehmen, daß Kali chloricum auch in vivo bei angesäuerter Stoffwechsellage eine Wirkung entfalten könnte, die es unter normalen Bedingungen vermissen ließ. Zu diesem Zwecke wurden die Tiere für die folgenden Versuche 5 Wochen lang ausschließlich von Hafer und Wasser ernährt. Harnkontrollen der mit dieser Diät vorbehandelten Tiere zeigten eine auf Lackmus deutliche saure Reaktion des Urins, während diese unter den früheren Bedingungen alkalisch bis neutral ausfielen. Die Tiere gediehen gut unter dieser Kost, nahmen an Gewicht zu und zeigten keinerlei abnorme Erscheinungen.

Vor den Kaliumchloratgaben wurden die Tiere dieser Versuchsserie 12 Stunden ohne Nahrung belassen. Bei Kaliumchloratdosen bis 5 g pro 1 kg Körpergewicht zeigten die Tiere genau wie die vorherigen keine Blutschädigung. Erst bei 6 g pro 1 kg Maus trat eine geringe Alteration der roten Blutzellen auf, die sich nach der Stärke der Dosen steigerte. In den Blutausstrichen, die neben der Met.Hgb.-Bestimmung angefertigt wurden, zeigten diese Tiere gegenüber den normal ernährten wesentliche Unterschiede. Bei 6 g pro 1 kg Maus nahm die

Farbintensität der Erythrocyten ab. In den Blutausstrichen der Tiere, die 7 und 8 g $KClO_3$ pro 1 kg erhalten hatten, fand sich neben der Verringerung der Farbintensität der Erythrocyten auch eine Alteration der Form. Viele rote Blutkörperchen hatten Stechapfelform und trugen Ausstülpungen. Zwischen den einzelnen Erythrocyten lagen vereinzelte blaß gefärbte Blutkörperchentrümmer. Auch konnte in all diesen Fällen eine Met. Hgb.-Bildung nachgewiesen werden, wobei das Met.Hgb. allerdings erst nach 1- bis 2stündigem Stehen in den Blutaufschwemmungen sich bildete. Im Leichenblut, der bei Dosen von 8 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus eingegangenen Tieren trat die Met.Hgb.-Bildung schon nach $^1/_2$ bis 1 Stunde auf. Höhere Dosen von Kaliumchlorat wurden den Tieren nicht verabreicht, um neben der blutschädigenden Wirkung des ganzen Moleküls den auftretenden Einfluß der Kaliumionen auf das Herz zu vermeiden, zumal auch bei Dosen von 8 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus schon 4 Tiere eingingen, deren Tod man nicht allein der blutschädigenden Wirkung von $KClO_3$ zuschreiben könnte.

5 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus.

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung	
1	17	1.70	nein	nein	keine Symptome	
2	17	1.70	„	„	„	„
3	17	1.70	„	„	„	„
4	18	1.80	„	„	„	„
5	18	1.80	„	„	„	„

Protokoll: Die Flüssigkeitsmenge der 5%igen wässrigen Lösung wurde in drei gleichen Teilen den Mäusen im Abstand von drei Stunden oral gegeben. Kali chloricum wurde im Urin nachgewiesen. Der spektroskische Nachweis von Met.Hgb. im Blute, wie auch in den Blutaufschwemmungen war negativ. Der gefärbte Ausstrich wie auch die Untersuchung der Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung in der Zählkammer, ergaben

normale Bilder. Alle Tiere zeigten keinerlei Symptome und blieben munter bis zum achten Tage.

6 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus.

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung
6	18	2.16	nein	nicht sicher*)	keine Symptome
7	18	2.16	„	„ „	„ „
8	18	2.16	„	„ „	„ „
9	18	2.16	„	„ „	„ „
10	19	2.28	„	„ „	„ „
11	19	2.28	„	„ „	„ „

Protokoll: Einteilung und Eingabe wie vorher. Im Ausstrich fanden sich blasse Erythrocyten. Der Nachweis von Met. Hgb. in der Blutaufschwemmung war nach 2stündigem Stehen im Brutschrank nicht sicher positiv.*) Es ließ sich nicht der deutliche Streifen im Rot nachweisen, sondern es trat neben den O_2Hgb.-Streifen ein blasser schmaler Streifen auf, dessen Erscheinung nach v. Mehring (3) und Heilmeyer (12) für eine beginnende Met. Hgb.-Bildung spricht. Maus Nr. 11 wurde am zweiten Tage getötet. Auch hier konnte neben den blassen Erythrocyten nicht sicher Met.Hgb. nachgewiesen werden. Die anderen Tiere zeigten keinerlei Symptome, fraßen gut, waren munter und nahmen an Gewicht zu. Alle überlebten den 8. Tag.

7 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	n. 2std. Stehen	Beobacht. bis 8 Tg. n. Verfütterung
12	18	2.52	nein	ja	(schläfrig, fressen)
13	18	2.52	„	„	(schlecht)
14	18	2 52	„	„	schläfrig, abgemagert
15	17	2.38	„	„	„ „
16	17	2.38	„	„	„ „
17	17	2.38	„	„	„ „

Protokoll: Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei 5 g und 6 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus. Die Tiere waren jedoch sichtlich müde und schläfrig und fraßen auch schlecht. In Blutaufschwemmungen konnte nach $1^1/_2$ bis 2 Stunden Met. Hgb. nachgewiesen werden. Im Blutausstrich waren neben den blassen Erythrocyten solche von Stechapfelform, daneben vereinzelte Blutkörperchentrümmer. Dieselben Beobachtungen konnten auch bei ungefärbten Erythrocyten unter dem Deckglas gemacht werden. Die histologische Untersuchung von Milz, Leber, Niere und Knochenmark ergab, daß die Sternzellen der Leber Blutkörperchentrümmer gespeichert hatten. Knochenmark und Milz haben noch nicht phagozytiert. An der Niere waren keine pathologischen Veränderungen festzustellen. Die anderen Tiere erholten sich nach dem dritten Tage und nahmen an Gewicht weiter zu.

8 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus.

Nr.	Gewicht g	5%ige Lös. ccm	Met. Hgb.-Bildung direkt	Met. Hgb.-Bildung n. 2std. Stehen	Beobacht. b. 8 Tg. u. Verfütterung
18	17	2.72	nein	ja	Tod n. 19 Stund.
19	17	2.72	„		sichtlich krank
20	17	2.72	„	„	magert ab
21	17	2.72	„	„	frißt schlecht
22	17	2.72	„	„	„ „
23	18	2.88	„	„	Tod n. 25 Stunden
24	18	2.88	„	„	sehr krank
25	18	2.88	„	„	Tod. n. 27 Stund.
26	18	2.88	„	„	stark abgemagert
27	18	2.88	„	„	Tod n. 31 Stund.

Protokoll: Bei allen Tieren konnte in den Blutlösungen in 1 bis 2 Stunden Met. Hgb. nachgewiesen werden. In dem Blute der eingegangen Tiere trat die Reaktion schneller ein und war in $^1/_2$ bis 1 Stunde deutlich positiv. Im Blute fanden sich neben den blassen Erythrocyten und solchen mit Stechapfelform vermehrt Blutkörperchentrümmer. Die Tiere magerten sichtlich ab, erholten sich aber wieder bis zum achten Tage. Im Urin der überlebenden Tiere konnte bis zum dritten Tage Kali chloricum nachgewiesen werden. Die histologischen Untersuchungen der Leber, Milz, Niere und Knochenmark ergaben, daß die

Kupfferschen Sternzellen in der Leber die Blutkörperchentrümmer sichtlich gespeichert haben, dagegen sind Milz und Knochenmark noch nicht in Tätigkeit getreten. Die Nieren zeigen keinen pathologischen Befund.

Endergebnis.

Normale Kost

Dosis g/kg	Anzahl der Tiere	Med. Hgb.-Bild.	Symptome	leben	tot
2	5	nein	keine	5	0
4	5	„	„	5	0
6	5	„	„	5	0
7	5	„	„	5	0

Hafer-Wasser-Diät.

Dosis g/kg	Anzahl der Tiere	Med. Hgb.-Bild.	Symptome	leben	tot
5	5	nein	keine	5	0
6	6	nicht sicher	„	6	0
7	6	b. allen Tieren	b. allen	6	0
8	10	„ „ „	„ „	6	4

Schlußfolgerung.

Wie die Versuchsergebnisse früherer Autoren gezeigt haben, ist das Kali chloricum als ein Blutgift anzusehen, das nach anfänglicher „Gerbung“ der Erythrocyten ihren Zerfall und anschließende Met.Hgb.-Bildung hervorruft. Bei verschiedenen Tierarten wurde eine verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Kaliumchlorat beobachtet. Auch beim Menschen sind die in der Literatur angegebenen tödlichen Dosen großen Schwankungen unterworfen.

Es wurde versucht, auf experimentellem Wege eine Erklärung für die oben angeführten Tatsachen zu finden. Besonders resistent gegenüber Kali chloricum sind normal ernährte Nagetiere wie Meerschweinchen und Mäuse. Diese zeigen bei der üblichen Ernährung mit Rüben, Möhren, Körnern und Milch eine

alkalische bis neutrale Reaktion des Urins, sodaß bei ihnen eine „alkalische Stoffwechsellage“ anzunehmen ist. In Parallele zu den Versuchen von Stockvis, der nachgewiesen hat, daß Meerschweinchen gegen Kaliumchlorat „giftfest“ waren, habe ich an weißen Mäusen, die mit Rüben und Möhren unter Zusatz von Milch ernährt waren, die Versuchsergebnisse des genannten Forschers bestätigen können.

Durch Umstellung der weißen Mäuse auf eine Hafer-Wasser-Diät gelang es mir, die Abscheidung eines sauren Urins bei diesen Tieren zu erzielen, d. h. sie in eine „saure Stoffwechsellage“ überzuführen. Bei diesen Tieren erwies sich Kaliumchlorat, wenn auch erst in größeren Dosen, als wirksames Gift. Eine Alteration der Erythrocyten tritt nach 7 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus ein. Nach 7 und 8 g $KClO_3$ pro 1 kg Körpergewicht ist außerdem eine deutliche Methämoglobinbildung nach Lösung der Erythrocyten nachweisbar. Die Verfütterung von 8 g $KClO_3$ pro 1 kg Maus bewirkt, daß 4 von 10 Mäusen eingehen. Hier trat der Tod sicher nicht allein durch die Wirkung des Salzes auf das Blut ein, sondern es erfolgt wohl auch eine schädigende Wirkung der Kaliumionen auf das Herz. Deshalb wurden die Versuche mit noch höheren Dosen unterlassen, da nur festgestellt werden sollte, ob das Chloration bei der Maus eine schädigende Wirkung auf das Blut ausübt.

Diese experimentellen Feststellungen berechtigen zu der Annahme, daß die Wirkung von Kaliumchlorat auf den lebenden Organismus durch eine bestimmte Stoffwechsellage beeinflußt wird. Hieraus würde dann die verschieden große Giftigkeit von Kali chloricum bei den einzelnen Tiergattungen zu erklären sein. So zeigen die Fleischfresser — Hund und Katze — schon nach geringen Dosen dieses Giftes eine gesteigerte Methämoglobinbildung, während das Salz bei dem Kaninchen erst in sehr hohen Dosen sich als blutschädigend erweist. Das Meerschweinchen ist „giftfest“ und bei der weißen Maus tritt erst nach Umstellung der Nahrung eine Blutschädigung ein. Auch bei diesen Tieren ist eine höhere Dosis von Kaliumchlorat notwendig als bei Fleischfressern.

Bezüglich des chemischen Verhaltens des Kali chloricum in saurer und alkalischer Lösung und seines Verhaltens in vivo bei saurer und alkalischer Stoffwechsellage läßt sich aus den vorliegenden Versuchen ein eindeutiger Vergleich nicht ziehen, weil ja trotz wochenlanger saurer Ernährung das Blut seine aktuelle Reaktion nicht wesentlich ändert. Zu einer Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration in das saure Gebiet führt die Ansäuerung des Stoffwechsels nur in dem Falle, in dem die Regulationsmechanismen des Organismus erschöpft sind. So führt eine über Wochen hin durchgeführte saure Ernährung des Kaninchens zu einer Verarmung der Alkalireserven bis auf 30 Vol.% CO_2, wobei aber das Tier jedoch außerordentlich geschädigt ist und oft diese Verhältnisse nicht übersteht. Das Absinken der Alkalireserven kann jedoch nicht zur Erklärung der Verstärkung der Kaliumchloratwirkung herangezogen werden, da die aktuelle Reaktion des Blutes sich selbst bei Bindung erheblicher Mengen von Alkalikörper durch saure Stoffwechselkörper nicht wesentlich verschiebt.

Ergebnisse.

1. Versuche an Mäusen mit neutraler bis alkalischer Stoffwechsellage zeigen keine schädigende Wirkung auf das Blut nach Verfütterung von Kali chloricum in wässeriger Lösung.
   Dagegen läßt sich bei Mäusen mit saurer Stoffwechsellage eine deutliche, wenn auch schwache Methämoglobinbildung erzeugen.
2. Aus den Versuchen wird die Folgerung gezogen, daß vielleicht auch beim Menschen die jeweils vorliegende Stoffwechsellage die wechselnde toxische Auswirkung von Kaliumchlorat, die nach der Literatur sehr starken Schwankungen unterworfen ist, in günstigem oder ungünstigem Sinne beeinflußt.

Literatur.

1) **Witthaus:** zit. n. Wagner: Sammlung von Vergiftungsfälle V. (1934).
2) **Marchand:** Virch. Arch. 72 (1879) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22, 23. (1887).
3) **v. Mehring:** Das chlorsaure Kali, Berlin (1885).
4) **K. Wagner:** Samml. v. Vergiftungsfällen V. (1934).
5) **F. Müller-Bornstein:** s. f. Müller: theor. u. klin. Pharm. Leipz. u. Behandl. d. akut. bedrohl. Erscheinungen bei Vergift. Leipz. (1922).
6) **Stockvis:** Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21, 169, (1886).
7) **Nickel:** Inaug.-Diss. Würzburg (1920).
8) **R. Meyer:** Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 95, 351, (1922).
9) **O. Möller:** Lehrb. d. Pharm. f. Zahnärzte, München (1938).
10) **E. Leschke:** Die wichtigsten Vergiftungen, Leipzig (1911) S. 85.
11) **Jacobi:** The medical Record, London (1879).
12) **Heilmeyer:** Lehrb. d. spez. path. Physiol. Jena (1937).
13) **v. Slyke:** zit. n. Rona: Prakt. d. physiol. Chemie, Berlin (1922).
14) **Behrens:** Arch f. exp. Path. u. Pharm. 103 (1924).
15) **Fehling:** zit. n, Nickel, s. u. (7).

Lebenslauf.

Am 5. März 1911 wurde ich, Fritz Metternich, in Kuchenheim b. Euskirchen als Sohn des Postschaffners Johann Metternich geboren. Nach fünf Volksschuljahren besuchte ich das Gymnasium in Euskirchen und erhielt dort 1932 das Zeugnis der Reife. Ich studierte im W.-S. 32/33 bis W.-S. 37/38 Medizin an der Universität in Bonn. Am 8. Juni 1938 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik und bin jetzt am Pharmakologischen Institut der Universität in Bonn tätig.